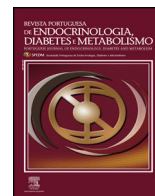




# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



## Revisão

## Tratamento com estatina no diabético tipo 2

Joana Amorim

Medicina Geral e Familiar, USF Santa Clara, ACES Grande Porto V, Vila do Conde, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 16 de janeiro de 2013

Aceite a 14 de março de 2013

On-line a 19 de julho de 2013

#### Palavras-chave:

Tratamento

Dislipidemia

Diabetes mellitus tipo 2

### R E S U M O

**Introdução e objetivos:** A diabetes tipo 2 está associada a fatores de risco cardiovasculares, como a dislipidemia, que agravam o seu risco e aumentam a sua morbimortalidade, sendo importante o controlo destes fatores. Existe evidência de que o tratamento antilipidémico diminui a morbimortalidade nos diabéticos com doença cardiovascular, mas esta não parece ser tão consistente naqueles sem doença cardiovascular. Este trabalho pretende rever a evidência do benefício das estatinas nos diabéticos tipo 2.

**Metodologia:** Pesquisa de normas de orientação clínica, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos, nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa, publicados entre janeiro de 2007 e maio de 2012. Utilizaram-se os MeSH «diabetes mellitus, dyslipidemias and therapeutics».

**Resultados:** Foram incluídas para análise 7 normas de orientação clínica baseadas em 4 meta-análises e 9 ensaios clínicos randomizados.

Nos diabéticos com doença cardiovascular e nos sem doença cardiovascular com mais de 40 anos e pelo menos um fator de risco cardiovascular há provas do benefício das estatinas por diminuição da morbimortalidade. O valor alvo de LDL para diabéticos de muito alto risco deverá ser 70 mg/dl e, nos restantes, parece não ser necessário atingir um valor tão baixo, definindo-se 100 mg/dl. As orientações para diabéticos com menos de 40 anos e/ou sem fatores de risco são baseadas em consenso.

**Discussão:** A redução da morbimortalidade pelas estatinas é indiscutível nos diabéticos tipo 2 com doença cardiovascular. Nos diabéticos tipo 2 sem doença cardiovascular são necessários estudos nos indivíduos de baixo risco, podendo nestes ser útil a avaliação do risco cardiovascular para distinguir o possível benefício do tratamento e compará-lo com os efeitos laterais, custos ou outros malefícios para o doente. Ao contrário do que é definido na norma n.º 19/2011 da Direção Geral de Saúde, poderá não ser necessário atingir um valor de LDL tão baixo em todos os diabéticos tipo 2.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

### Statin therapy in type 2 diabetics

#### A B S T R A C T

#### Keywords:

Therapy

Dyslipidemia

Type 2 diabetes mellitus

**Goals:** Type 2 diabetes is associated with cardiovascular risk factors such as dyslipidemia, which exacerbate their risk and increase their morbidity and mortality. There is evidence that statin therapy decreases morbidity and mortality in diabetic patients with cardiovascular disease, but this does not seem to be as consistent in those without it. This paper aims to review the evidence of the benefit of statins in type 2 diabetics.

**Data source:** PubMed, National Guidelines Clearinghouse, National Health Service evidence, Cochrane, Trip Database, DARE.

**Review Methods:** The search included practice guidelines, systematic review, metanalysis and randomized controlled trials in English, Spanish and Portuguese, published between January/2007 and May/2012, using the MeSH words “diabetes mellitus, dyslipidemias and therapeutics”.

**Results:** Seven clinical guidelines based on four metanalysis and nine randomized controlled trials were included for analysis. In diabetics with cardiovascular disease and those without it over 40 years and at least one cardiovascular risk factor there is evidence of the benefit of statins for reduction of morbidity and mortality. The target value for LDL to very high risk diabetic should be 70 mg/dL and in the other does not seem to be necessary to achieve such a low value, defining 100 mg/dl. The guidelines for diabetics under 40 years and/or without risk factors are based on consensus.

Correio eletrónico: joamorim.usfstaclara@gmail.com

**Conclusions:** The reduction in morbidity and mortality by statins is indisputable in type 2 diabetic patients with cardiovascular disease. In those without it, studies are necessary in low risk individuals. In these it may be useful to assess cardiovascular risk to distinguish the possible benefit of treatment and compare it with the side effects, costs or other harm to the patient. Contrary to what is defined by *Direção Geral de Saúde*, it may not be necessary to achieve an LDL as low in all type 2 diabetics.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

A doença cardiovascular aterosclerótica mantém-se como a principal causa de morte prematura em todo o mundo<sup>1</sup>. É uma entidade multifatorial que possui, na sua etiologia, fatores de risco modificáveis e não modificáveis. A dislipidemia é um dos seus principais fatores modificáveis e, como tal, a sua abordagem é parte integrante e essencial da prevenção cardiovascular<sup>2</sup>. A diabetes mellitus tipo 2 está muitas vezes associada a fatores de risco cardiovasculares, como a dislipidemia, o que agrava ainda mais o risco e a morbimortalidade destes doentes.

A 28 de setembro de 2011 foi emitida pela Direção Geral de Saúde uma norma sobre «Abordagem terapêutica das dislipidemias» (norma n.º 19/2011)<sup>3</sup>. Nesta norma são abordados os valores alvo terapêutico de LDL, de acordo com a estimativa do risco cardiovascular de cada indivíduo, e algumas particularidades do tratamento antidislipidémico e dos fármacos existentes.

Segundo a norma, a determinação do risco cardiovascular global deve ser efetuada a partir da tabela/ferramenta de cálculo derivada do projeto *Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)*, que dá uma estimativa da probabilidade em 10 anos de um indivíduo ter uma doença cardiovascular fatal e, de acordo com o valor calculado, categoriza-se o risco em baixo, moderado, alto e muito alto. Na presença de algumas patologias, como é o caso das doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2, o risco pode ser imediatamente categorizado como de muito alto risco, independentemente do valor de risco calculado, sendo necessária uma intervenção intensiva. «É objetivo terapêutico nas pessoas com risco cardiovascular muito alto (doença cardiovascular definida, diabetes tipo 2, diabetes tipo 1 com lesão de órgão-alvo, doença renal crónica moderada a grave ou um nível de SCORE  $\geq 10\%$ ) procurar obter um valor do c-total inferior a 155 mg/dl e um c-LDL inferior a 70 mg/dl (evidência grau 2A)»<sup>3</sup>.

Existe forte evidência a partir de ensaios controlados e randomizados de que a redução do colesterol total e do LDL previne as doenças cardiovasculares, pelo que os seus valores constituem os principais alvos terapêuticos na abordagem das dislipidemias<sup>2</sup>.

Nos diabéticos tipo 2 com doença cardiovascular parece existir evidência de que o tratamento da dislipidemia diminui a morbimortalidade, mas esta não parece ser tão consistente naqueles sem doença cardiovascular. Desta forma, surge a dúvida se o tratamento com estatina se traduz efetivamente em alterações na morbimortalidade dos diabéticos tipo 2 com e sem doença cardiovascular estabelecida.

Com este trabalho pretende-se rever a evidência dos benefícios do tratamento com estatina nos diabéticos tipo 2.

## Métodos

Foi realizada uma pesquisa na PubMed e em bases de dados científicas (*National Guidelines Clearinghouse, National Health Service evidence, Cochrane, Trip Database, DARE*) de normas de orientação clínica, meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa, publicados entre janeiro de 2007 e maio de 2012. Foram utilizados os termos MeSH «diabetes mellitus, dyslipidemias and therapeutics».

Foram definidos como critérios para a inclusão de artigos na presente revisão os seguintes:

- população: diabéticos tipo 2;
- intervenção e comparação: utilização de estatina versus não utilização de estatina, com ou sem utilização de placebo, ou utilização de diferentes dosagens de estatina;
- resultados: alteração na morbimortalidade causada pelas estatinas nos diabéticos tipo 2.

Foram excluídos os estudos que incluíam apenas a diabéticos tipo 1 (ou populações maioritariamente formadas por este tipo de diabetes), populações específicas (crianças, adolescentes, grávidas, populações asiáticas) e estudos que englobavam tratamento com outros fármacos hipolipemiantes.

## Corpo de revisão

Da pesquisa efetuada foram encontrados 307 artigos. Destes, foram excluídos 300 (278 apresentavam critérios de exclusão na leitura dos resumos, 15 apresentavam critérios de exclusão na leitura do corpo de texto e 7 baseavam-se nos artigos selecionados). Desta forma, obtiveram-se 7 artigos que correspondem a normas de orientação clínica baseadas em 4 meta-análises e 9 ensaios clínicos randomizados. Os resultados obtidos são resumidos nas **tabelas 1 e 2**.

### *Diabéticos tipo 2 sem doença cardiovascular*

Ao analisar as normas de orientação clínica encontradas, as considerações relativamente aos diabéticos tipo 2 sem doença cardiovascular estabelecida são diferentes consoante a idade e a presença de fatores de risco.

A American Diabetes Association 2012<sup>4</sup>, a European Society of Cardiology nas ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias<sup>2</sup> e as orientações do Prodigy (NICE 2012)<sup>5</sup> consideram que os diabéticos tipo 2 devem fazer estatina, independentemente do valor de LDL, se tiverem mais de 40 anos e pelo menos um fator de risco cardiovascular. Por sua vez, as orientações sobre diabetes tipo 2 da Scottish Intercollegiate Guidelines Network<sup>6</sup> e da National Collaborating Centre for Chronic Conditions<sup>7</sup> consideram que os diabéticos tipo 2 com mais de 40 anos devem fazer estatina independentemente do valor de LDL e da presença de fatores de risco cardiovasculares. Por último e de acordo com as orientações da American Association of Clinical Endocrinologists<sup>8</sup> e das European Guidelines on CVD prevention in clinical practice 2012<sup>1</sup>, todos os diabéticos sem doença cardiovascular e com pelo menos um fator de risco cardiovascular devem fazer estatina independentemente do valor de LDL. De acordo com algumas normas<sup>1,2,8</sup>, esta população, por ser de muito alto risco, deve ser alvo de tratamento intensivo e atingir valores de LDL inferiores a 70 mg/dl.

Uma meta-análise que engloba 10 ensaios em indivíduos sem doença cardiovascular, mas com fatores de risco cardiovasculares (estatina versus controlo; 70.388 participantes; 55-75 anos; 23% diabéticos) comprovou a redução da morbimortalidade

**Tabela 1**  
Resultados das normas de orientação clínica

Referência	Recomendação
European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DM em 2 grupos de risco: muito alto risco [DM com <math>\geq 1</math> FRCV e/ou LOA] e alto risco [DM sem FRCV ou LOA]</li> <li>DM2 o LDL alvo é <math>&lt; 100\text{mg/dl}</math></li> <li>DM2 muito alto RCV, LDL <math>&lt; 70\text{mg/dl}</math></li> </ul>
ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Referências: CTT Lancet 2008<sup>17</sup>, TNT<sup>19</sup>, CARDS<sup>15</sup>, HPS<sup>13</sup></li> <li>DM2 com DCV ou DRC e sem DCV <math>\geq 40</math> anos e <math>\geq 1</math> FRCV ou LOA <math>\rightarrow</math> LDL <math>&lt; 70\text{mg/dl}</math></li> <li>DM2 <math>&lt; 40</math> anos, curta duração de tratamento, s/FRCV ou complicações e LDL <math>&lt; 100\text{mg/dl}</math> <math>\rightarrow</math> podem não necessitar de estatina</li> </ul>
Standards of medical care in diabetes 2012 <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Referências: CTT Lancet 2010<sup>9</sup>, BMJ 2009<sup>10</sup></li> <li>DM2 com DCV ou s/DCV <math>\geq 40</math> anos e <math>\geq 1</math> FRCV <math>\rightarrow</math> estatina mais alterações de estilo de vida, independentemente do valor de LDL</li> <li>DM2 de menor RCV (p. ex. sem DCV e <math>&lt; 40</math> anos) <math>\rightarrow</math> estatina e alterações de estilo de vida se o LDL-C <math>\geq 100</math> ou se múltiplos FRCV</li> <li>Sem DCV <math>\rightarrow</math> LDL <math>&lt; 100</math>; com DCV <math>\rightarrow</math> LDL <math>&lt; 70</math></li> </ul>
Prodigy – DM type 2 NICE 2012 <sup>5</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Referências: CTT Lancet 2005 (tem post hoc - Lancet 2008)<sup>17</sup>, 4S<sup>18</sup>, TNT<sup>19</sup>, ASCOT-LLA<sup>12</sup>, CARDS<sup>15</sup>, ASPEN<sup>14</sup>, CARE<sup>20</sup>, HPS<sup>13</sup>, A to Z trial<sup>21</sup></li> <li>DM2 e DCV ou <math>\geq 40</math> A e FRCV <math>\rightarrow</math> estatina (p. ex. sinvastatina 40mg/d)</li> <li>DM2 <math>\geq 40</math> A s/FRCV <math>\rightarrow</math> avaliação RCV por calculadora específica para diabéticos - UK Prospective Diabetes Study risk engine - se RCV <math>\geq 20\%</math> em 10 anos iniciar estatina (p.ex.sinvastatina 40) (alternativa: DM2 <math>\geq 40</math> A iniciar estatina)</li> <li>DM2 <math>&lt; 40</math> A e mau perfil RCV <math>\rightarrow</math> estatina</li> </ul>
Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN) 2010 <sup>6</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Referências: normas de orientação clínica (SIGN e NICE)</li> <li>DM2 <math>&gt; 40</math> A, qq LDL <math>\rightarrow</math> sinvastatina 40 mg ou atorvastatina 10 mg</li> <li>DM2 e SCA, evidência da coronária na angiografia ou após procedimentos de revascularização secundária <math>\rightarrow</math> atorvastatina 80</li> <li>DM2 <math>&lt; 40</math> A e outros importantes FRCV <math>\rightarrow</math> sinvastatina 40 mg.</li> </ul>
National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2008 <sup>7</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Referências: CARDS<sup>15</sup>, HPS<sup>13</sup>, TNT<sup>19</sup>, ASCOT-LLA<sup>12</sup>, PROVE IT-TIMI<sup>22</sup></li> <li>DM2 <math>\geq 40</math> A (qq FRCV) <math>\rightarrow</math> sinvastatina é custo-eficaz</li> <li>DM2 <math>&lt; 40</math> A <math>\rightarrow</math> estatina se FRCV (risco a 10 A <math>&gt; 20\%</math> ou risco <math>&gt; 40\%</math> a 20 A)</li> </ul>
American Association of Clinical Endocrinologists 2011 <sup>8</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Referências: CTT Lancet 2005 (tem post hoc - Lancet 2008)<sup>17</sup>, Ann Intern Med 2004<sup>11</sup>, TNT<sup>19</sup>, ASCOT-LLA<sup>12</sup>, CARDS<sup>15</sup></li> <li>DM2 ou pré-diabetes s/DCV ou mínimos FR <math>\rightarrow</math> LDL-C <math>&lt; 100</math></li> <li>DCV estabelecida ou DM <math>\geq 1</math> FRCV major <math>\rightarrow</math> LDL-C <math>&lt; 70</math></li> <li>Referência: norma de orientação clínica</li> </ul>

A: anos; DCV: doença cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DRC: doença renal crônica; FRCV: fator de risco cardiovascular; LOA: lesão de órgão-alvo; qq: qualquer; RCV: risco cardiovascular; SCA: síndrome coronário agudo.

cardiovascular com a estatina nesta população, levando a uma redução do risco relativo de 12% na mortalidade global (number needed to treat [NNT]=173)<sup>10</sup>. Outra meta-análise que compara 6 ensaios revelou que o tratamento com estatina conduz a uma redução do risco absoluto de eventos cardiovasculares de 0,03 (NNT=34-35)<sup>11</sup>.

A primeira meta-análise engloba os 4 estudos em diabéticos sem doença cardiovascular também referidos pelas normas de orientação clínica apresentadas<sup>12-15</sup>. Apenas um destes estudos foi efetuado exclusivamente em diabéticos sem doença cardiovascular, o CARDS<sup>15</sup>. Este estudo randomizado, controlado e duplamente cego (2.838 participantes, 40-75 anos), que compara o efeito da atorvastatina 10 mg com o placebo em diabéticos tipo 2 sem doença cardiovascular, mas com um ou mais fatores de risco cardiovascular, mostrou que o grupo com estatina teve uma redução do risco relativo de 36% de eventos coronários agudos ( $p=0,001$ ) e de 37% de eventos vasculares major ( $p=0,001$ ; NNT 27 em 4 anos). Esta redução de risco foi maior do que a observada nos outros estudos referidos<sup>12-14</sup>.

No que diz respeito às orientações para os diabéticos sem fatores de risco cardiovasculares e/ou com menos de 40 anos, as normas consideram que é necessária uma ponderação do risco nestes doentes. São poucos os estudos que englobam doentes com menos de 40 anos e não foram encontrados estudos em diabéticos tipo 2 sem fatores de risco cardiovasculares. Nesta situação, as normas de orientação clínica<sup>1,2,4-8</sup> definem como consenso que se deve atingir valores de LDL inferiores a 100 mg/dl<sup>16</sup>.

#### Diabéticos tipo 2 com doença cardiovascular

Todas as normas de orientação clínica são unânimes na recomendação de que os diabéticos tipo 2 com doença cardiovascular devem fazer estatina independentemente do valor de LDL,

sendo que o alvo terapêutico recomendado deve ser inferior a 70 mg/dl<sup>1,2,4-8</sup>.

As meta-análises consideradas, que englobam todos os ensaios efetuados em diabéticos e referidas pelas próprias normas de orientação clínica, são perentórias em afirmar que existe uma redução da morbimortalidade com terapêutica com estatina<sup>9,11,17,18</sup>, sendo que esta é maior com o tratamento mais agressivo e atingindo valores de LDL mais baixos. Esta conclusão advém de uma meta-análise recente que engloba a maior parte dos estudos efetuados em doentes diabéticos<sup>9</sup>.

No entanto, são poucos os estudos efetuados apenas em diabéticos, sendo a representatividade destes, na maior parte dos estudos, pequena, havendo a necessidade de efetuar análises *post hoc*<sup>13,18-22</sup>. Um estudo efetuado exclusivamente em diabéticos com e sem enfarte agudo do miocárdio ou procedimento intervencional (p. ex.: angioplastia), o ASPEN<sup>14</sup> (2.410 participantes, 40-75 anos, valores de LDL abaixo dos alvos previstos pelas *guidelines*) compara o tratamento com atorvastatina 10 mg e placebo. Neste estudo, a redução do risco relativo de enfarte agudo do miocárdio fatal e não fatal foi de 27% ( $p=0,10$ ), 19% ( $p=0,41$ ) e 36% ( $p=0,11$ ) nos participantes com ou sem enfarte agudo do miocárdio prévio ou submetido a procedimento, respetivamente, não encontrando redução estatisticamente significativa no *endpoint* primário<sup>1</sup>. Contudo, a redução de 27% de enfarte agudo do miocárdio fatal e não fatal, embora não estatisticamente significativa, é comparável a outros estudos semelhantes<sup>23</sup>.

<sup>1</sup> *Endpoint* primário: morte de causa cardiovascular como enfarte agudo do miocárdio fatal, acidente vascular cerebral fatal, morte súbita de causa cardíaca e evento arritmico não súbito; enfarte agudo do miocárdio não fatal ou silencioso; acidente vascular cerebral não fatal, revascularização do miocárdio, ressuscitação após paragem cardíaca, deterioração ou angina instável com necessidade de internamento.

**Tabela 2**

Resultados das meta-análises e ensaios clínicos

Referência	Metodologia	Conclusão
CTT Lancet 2010 <sup>9</sup>	26 ECA estatina vs controlo estatina + vs – potente N = 170.000 com e sem DCV com FRCV % DM e idade variável em cada estudo	Estatina vs controlo: - RRR 22% 1.º ECV major (NNT 36,1) - LDL ≈ 143,1 → 101,7 Estatina + vs – potente: - RRR 5% 1.º ECV major (NNT 33,7) - LDL ≈ 97,8 → 78,5
BMJ 2009 <sup>10</sup>	10 ECA, follow-up 4,1A estatina vs controlo N = 70.388, 55-75 A, sem DCV com FRCV 23% DM	RRR: 12% mortalidade global (NNT 173), 30% eventos coronários major (NNT 81,2), 19% eventos cerebrovasculares (NNT 247) Em doentes sem DCV mas com FRCV, o uso de estatinas está associado a uma melhoria da sobrevivência e a uma redução significativa do risco de ECV major e cerebrovasculares
Ann Intern Med 2004 <sup>11</sup>	12 ECA DM2 N = 17.749 PP – sem DCV (N = 11.025) 8 PS – com DCV (N = 6.724) Estudos em PP, DM2 c/FRCV (p. ex.: ASCOT-LLA) % variável DM2	6 PP: RRA 0,03 ECV (NNT 34-35 em 4,3 A) (apenas 1 ECA c/resultados estatística/significativos) 8 PS: RRA 0,07 ECV (NNT 13-14 em 4,9 A) Atenção na extrapolação dos resultados em PP para DM2 de baixo risco
CTT Lancet 2008 <sup>17</sup>	14 ECA estatina vs controlo 21% DM (18.686), 47% DCV, 55% HTA follow-up 5A	RRR: 9% todas as causas de mortalidade (p = 0,02), 21% eventos vasculares major (p < 0,0001) Menos 42 DM com eventos vasculares major por 1.000 sob estatina em 5A
ASCOT-LLA 2005 <sup>12</sup>	análise post hoc ECA 2.532 diabéticos (N = 10.305), 40-79 anos Sem DCV, com HTA e pelo menos 3 FRCV específicos atorva 10mg/d vs placebo follow-up 3,3A	LDL atorva10 ≈ 127mg/dl → ↓39 → 88 mg/dl RRR 23% de eventos cardiovasculares e procedimentos nos diabéticos no grupo atorvastatina (p = 0,036) e uma RRR 16% não significativa EAM fatal e não fatal Pequeno número de eventos nos diabéticos limita a validade estatística das comparações, mas não houve heterogeneidade estatística entre a população
HPS 2005 <sup>13</sup>	ECA DM 5.963; DAP sem DM 14.573 40-80 anos 40 mg sinva vs placebo follow-up 4,8A	↓ ¼ no 1.º evento com estatina nos 2 grupos RRR: 22% eventos vasculares major (p < 0,0001); 27% vento coronário major (p < 0,0001) Estatina deve ser considerada como rotina em todos os diabéticos com risco suficiente de eventos vasculares major
ASPEN 2006 <sup>14</sup>	ECA atorva 10 vs placebo N = 2410, 40-75 anos DM2 c/ou s/EAM ou procedi/o intervencional follow-up 4A	RRR do endpoint primário o não estatisticamente significativa (EAM fatal e não fatal): - 27% (p = 0,10), 19% (p = 0,41) e 36% (p = 0,11) nos participantes com ou sem EAM prévio ou submetido a procedimento, respetivamente A redução de 27% de EAM fatal e não fatal é comparável a outros estudos semelhantes.
CARDS 2004 <sup>15</sup>	ECA atorva 10 vs placebo N = 2.838, 40-75 anos DM2 sem DCV ≥ 1 FRCV (RD, albuminúria, tabagismo, HTA) follow up 3,9A	RRR: 36% de eventos coronários agudos (p = 0,001) e de 37% de eventos vasculares major (p = 0,001) NNT 27 em 4 anos evento CV major
4S 1997 <sup>18</sup>	análise post hoc ECA N = 4.444 (202 DM e 4.242 não DM com história de EAM ou angina de peito; 35-70 anos sinva vs placebo (20 mg/dia, com aumento cego da dosagem para 40 mg de acordo com a resposta) follow-up 5,4A	DM: redução do risco não significativa da mortalidade global (p = 0,087) ou da mortalidade coronária (p = 0,242), devido ao pequeno tamanho da amostra Redução do risco significativo de evento coronário major (p = 0,002), qualquer evento coronário (R; p = 0,015) e qualquer evento aterosclerótico (p = 0,018)
TNT 2006 <sup>19</sup>	análise post hoc ECA atorva 10 vs atorva 80 N = 1.501, 35 -75A, LDL < 130 DM, DCV follow up 4,9A	LDL → 98,6 atorva 10 vs 77 atorva 80 Atorva 80: RRR 24% 1.º ECV major (p = 0,026, NNT 23) Aumento das transaminases
CARE 1998 <sup>20</sup>	análise post hoc ECA 14,1% DM (586 de 4.159), 21-75 anos EAM há 3-20 meses Pravast 40mg/d vs placebo follow-up 5A	RRR de 25% de eventos coronários (p < 0,001) e 32% de procedimentos de revascularização (p = 0,04) nos diabéticos
A to Z trial 2004 <sup>2</sup>	ECA placebo/sinva 20 vs sinva 40/80 N = 4.497, 21-80 A DM 23-24%, SCA follow-up ≈ 721d	placebo/sinva 20: LDL 124 → 81(2A) sinva 40/80: LDL 112 → 66 (2A) RRR 25% morte por DCV grupo sinva 40/80 (NNT 77), sem diferenças nos restantes endpoint primários
PROVE IT-TIMI 2006 <sup>22</sup>	análise post hoc ECA DM 23% (978 de 4.162) com SCA recente, > 18 anos (média 58) Pravast 40 mg vs atorva 80mg follow up 18-36 meses (média 24 meses).	Taxa de eventos cardíacos agudos mais alta nos DM, com ↓ com a terapia intensiva vs standard nos diabéticos (p = 0,03) Apesar da terapia intensiva, a maioria dos diabéticos não atingiu o alvo de 70mg/dl, Em diabéticos com SCA, a terapia intensiva com estatina reduz os eventos cardíacos agudos, com 55 eventos prevenidos por 1.000 doentes tratados

A: anos; atorva: atorvastatina; DAP:doença arterial periférica; DCV: doença cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EAM: enfarte agudo do miocárdio; ECA: ensaio clínico aleatorizado; ECV: evento cardiovascular; FRCV: fator de risco cardiovascular; HTA: hipertensão arterial; NNT: number needed to treat; PP: prevenção primária; PS: prevenção secundária; pravast – pravastatina; RD: retinopatia diabética; RRA – redução do risco absoluto; SCA: síndrome coronário agudo; sinva: sinvastatina; VS: versus; RRR: redução do risco relativo.



Pela análise dos resultados para os diabéticos tipo 2 com e sem doença cardiovascular constata-se que, apesar das normas de orientação clínica consideradas se basearem nas mesmas meta-análises e nos mesmos estudos efetuados até então<sup>9–15,17–22</sup> e as suas recomendações parecerem ser consensuais, existem alguns aspetos que devem ser considerados na interpretação dos resultados: as meta-análises englobam estudos com diferentes metodologias (estatina versus placebo e estatina versus estatina, estatinas de diferentes dosagens e equivalências) e comparam, na mesma análise, diabéticos com e sem doença cardiovascular; são poucos os estudos realizados apenas em diabéticos tipo 2 (ASPEN e CARDS)<sup>14,15</sup>; e nos restantes estudos as conclusões são tiradas a partir de uma reduzida percentagem de diabéticos.

## Conclusão

É importante ter em conta que a presença de fatores de risco altera a ponderação de risco de um diabético tipo 2 sem doença cardiovascular estabelecida. Nos indivíduos de baixo risco poderá ser útil a avaliação do risco cardiovascular através de uma calculadora específica para diabéticos, como recomendam as orientações da NICE no Prodigy<sup>5</sup>, para distinguir o possível benefício do tratamento e compará-lo com os efeitos laterais, custos ou outros malefícios para o doente. Neste processo é também fundamental ter em consideração a decisão do doente.

Portanto, sabe-se que a redução da morbimortalidade pelas estatinas é indiscutível nos diabéticos tipo 2 com doença cardiovascular ou com fatores de risco cardiovasculares. Nos doentes sem doença cardiovascular são necessários estudos nos indivíduos de baixo risco (sem fatores de risco cardiovasculares e jovens) para concluir acerca dos seus benefícios, uma vez que não existem estudos.

Os resultados existentes parecem evidenciar a existência de diferentes níveis de risco no diabético tipo 2, que necessitará de uma orientação diferente no que diz respeito à terapêutica anti-dislipidémica.

Assim, ao contrário do que é definido na norma da Direção Geral de Saúde «*Abordagem terapêutica das dislipidemias*», os diabéticos podem não ser definidos todos com o mesmo risco, devendo os de muito alto risco ser alvo de intervenção intensiva com valores terapêuticos alvo de LDL baixos e os de baixo risco podendo ter um alvo terapêutico de LDL não tão exigente.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Agradecimentos

Dra. Benedita Graça Moura, especialista em medicina geral e familiar e orientadora de formação, pela revisão do trabalho.

## Bibliografia

- Perk J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J. 2012;33:1635–701.
- Alberico LC, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2011;32:1769–2181.
- Direção Geral de Saúde. Abordagem terapêutica das dislipidemias. Circular normativa n.º: 019/2011 de 28/09/11.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes Care. 2012;35 Suppl 1.
- Diabetes type 2 – Management. How do I assess the need for treatment with lipid-modifying drugs? Prodigy. 2012. [Disponível em: <http://prodigy.clarity.co.uk/diabetes.type.2>].
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline. Edinburgh. 2010 Mar. [Disponível em: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>].
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes, National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). Royal College of Physicians. NICE. London 2008. [Disponível em: [www.nice.org.uk/nicemedia/live/1198/40803.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/1198/40803.pdf)].
- Yehud H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. Endocr Pract. 2011;17 Suppl 2:1–53 [Disponível em: <https://www.aace.com/files/dm-guidelines-ccp.pdf>].
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol. Lancet. 2010;376:1670–81.
- Brugts JJ, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: Meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009;338:b2376.
- Vijan S, Hayward R. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: Background paper for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2004;140:650–8.
- Sever PS, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). Diabetes Care. 2005;28:1151–7.
- Heart Protection Study collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study (HPS) of cholesterol-lowering with simvastatin in 5,963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2003;361:2005–16.
- ASPEN study group. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes Care. 2006;29:1478–85.
- CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Lancet. 2004.
- Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486–97.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2008;371:117–25.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care. 1997;20:614–20.
- Shepherd J, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: The Treating to New Targets (TNT) study. Diabetes Care. 2006;29:1220–6.
- Goldberg RB, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: Subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. Circulation. 1998;98:2513–9.
- Lemos JA, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes phase Z of the A to Z trial. JAMA. 2004;292:1307–16.
- Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. Eur Heart J. 2006;27:2323–9.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366:126–78.